

对甲状腺激素的理解分歧

深入洞察多溴二苯醚对大脑发育的影响

多溴二苯醚 (polybrominated diphenyl ether, PBDE) 阻燃剂以及羟基化的代谢分子与甲状腺激素结构相似。目前, 一个详细的研究报告对环境中PBDE的相关水平如何通过干扰甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptor, TR) 损害大脑发育提出了迄今为止最有见解的评估[参见EHP 119(2):168-175; Ibhazehieb等]。

多年来PBDE作为阻燃剂被普遍用于各种消费产品和家居用品, 美国民众广泛置身其中。科学家们了解到PBDE能够穿过血脑屏障并在中枢神经系统积累, 而且大量的证据也暗示这些化学成分是一种发展性的神经毒素。PBDEs和其他代谢分子已被发现存在于胎儿的血液、肝脏、胎盘以及母乳中。

围产期甲状腺激素不足将导致大脑发育异常。作者通过建立啮齿动物的小脑模型来研究在大脑发育过程中, PBDEs如何影响甲状腺激素作用的潜在机制。实验用来区分以下二者对甲状腺激素受体基因转录的影响: 1) 甲状腺激素与甲状腺激素受体之间的相互作用; 2) 甲状腺激素受体与短DNA序列, 亦称为甲状腺激素的反应元件之间的相互作用。

科学家最初想展示在甲状腺激素受体上多溴二苯醚替换甲状腺激素的过程。然而, 他们发现通过甲状腺激素受体DNA结合域与甲状腺激素 (调节型基因) 上的甲状腺激素反应元件 (thyroid hormone response elements, TREs) 相结合, 多溴二苯醚会阻止甲状腺激素受体与TREs接触。研究小组发现了PBDE的两种化合物: BDE-209和BDE-100, 它们在抑制TRE的转录上起着重要作用。而羟基化的PBDE代谢物不能抑制甲状腺激素受体的介导转录。

已经证明甲状腺激素水平的降低能改变复杂的、像树那样的浦肯野细胞树突分叉, 这对正常大脑发育至关重要。作者之前研究过多氯联苯对树突的作用因受到TR的影响而发生了介导。现有研究表明BDE-209对甲状腺激素受体的介导转录的影响仍能抑制浦肯野细胞树突分叉的生长、分叉、分枝。考虑到在其他许多细胞中已经出现甲状腺激素受体的介导基因表达, 这些影响可能会干扰发育的其他方面。

科学家称其研究表明了他们所观察的影响与另外的路径相联系, 例如钙离子内稳态会干扰细胞内传递路径。有多少基因有TREs我们还不得而知, 因此, 新的研究指引了下一个重要的阶段, 即找到PBDEs干扰或抑制TRE介导发育基因的作用机制。

Kellyn S. Betts, 十多年来一直为EHP和《环境科学与技术》(Environmental Science & Technology) 等刊物撰写有关环境污染物、危害及解决环境问题的文章。

译自 EHP 119(2):A80-A81 (2011)

翻译: 王晓宇

原文链接

<http://ehponline.org/article/info:doi/10.1289/ehp.119-a80a>

哪里有石棉, 哪里就有间皮瘤

恶性间皮瘤病例几乎无一例外由石棉暴露引起。但凡使用过石棉的国家, 几乎都会出现间皮瘤病例。然而, 事实表明追踪这种疾病非常困难, 因为不是所有使用石棉的发展中国家都会收集间皮瘤的发病数据。在一个新的全球间皮瘤未报告病例评估中, 研究人员预测, 全球每4~5例已知间皮瘤病例中, 就有1例未上报[参见EHP 119(4):514-518; Park等]。

文章作者将石棉累计使用量 (数据来自美国地理研究) 与上报世界卫生组织的间皮瘤发病数进行了比较。因为间皮瘤出现症状通常是在石棉暴露的几十年之后, 所以作者对一些国家1994~2008年15年间的间皮瘤累计报告发病数与1920~1970年间石棉累计使用量之间的相关性进行了研究, 那些国家既有石棉使用也有病例报告数据。研究得出的间皮瘤与石棉暴露之间的相关性有助于帮助一些国家预测未报告的间皮瘤发病数, 而那些国家仅仅提供了石棉暴露信息, 而无间皮瘤发病数据。

作者发现, 1920~1970年间, 全球89个国家石棉累计使用量高达6500多万吨。这89个国家中, 有56个同时也报告了间皮瘤的发病情况。1994~2008年间, 病例数为174000例, 报告死亡数为92000例之多。因为大多数病人在确诊得了间皮瘤后, 很快就会死亡, 所以间皮瘤的新病例数大致等于死亡病例数。以此类推, 作者估计在同期的15年里, 其他没有报告间皮瘤发病情况的33个国家中, 至少还有39000例间皮瘤病例。

作者认为上述数据还是保守估计。他们警告: 由于石棉有很长的工业使用年限, 且1970年以来石棉使用

巴西伯兰布哥州Ipubi市的一 (时间不详)。巴西现在已经禁止生产石棉, 但由于间皮瘤具有长期, 这意味着在未来几十年内还会出现。



量为既往的4倍；所以预计未来许多年内，间皮瘤会带来沉重的疾病负担，许多国家应有心理准备。但该项新研究没有说明40年中间皮瘤的增长情况。

作者建议发达国家应分享经验和技
术，帮助发展中国家更好地诊断、报告和
管理间皮瘤病例。作者同时认为所有国
家都应该努力，全面禁止使用石棉。由于
间皮瘤具有较长的潜伏期，这意味着未来
几十年，间皮瘤死亡病例还会持续出现。
如果石棉被淘汰，那么石棉暴露最终被消
除，间皮瘤就会最终消失。

Rebecca Clay Haynes, 自1993年起为《环
境与健康展望》(EHP)撰稿。她的作品
也出现在国立公共电台(National Public
Radio)节目中以及《基督教科学箴言》
(Christian Science Monitor)和《环境论
坛》(Environmental Forum)上。此外,她
还是两本关于天文学和太空探索儿童科普读
物的作者。

译自 EHP 119(4):A177 (2011)

翻译: 宋彦

原文链接

<http://ehponline.org/article/info/doi/10.1289/ehp.119-a177b>

家石棉工厂
止在该州生
较长的潜伏
间皮瘤病例



Fernando Moleres/Panos Pictures

双酚A的药物动力学研究

人类与动物新陈代谢的相似性表明暴露水平高于预期

双酚A (bisphenol A, BPA) 已被证实会对动物的健康带来不良影响, 但由于暴露途径、暴露水平、新陈代谢以及动物模型是否适合替代人等问题尚未解决, 还无法就此推断BPA会影响人的健康。新发现表明, BPA在人体内的新陈代谢与在猴子、老鼠体内非常相似, 这也表明人体的BPA暴露水平远比先前估计的要高[参见EHP 119(4):422-430; Taylor等]。

在食品和饮料包装中的BPA容易引起人体对BPA的口腔暴露, 而皮肤暴露和吸入性暴露可能通过其他途径发生。在人体内, BPA有可能经历快速的新陈代谢(结合), 并被迅速清除。然而, 最近一些人体生物监测数据表明未结合BPA的血清浓度和生物活性远高于预期, 由此可初步推测出人体BPA的摄入量以及预期清除率。

目前这项研究的作者通过猕猴和CD-1小鼠动物实验研究了放射性未结合BPA的清除率, 随后与之前对女性进行的口服剂量研究做比较。在第一个实验中, 给母猴每天摄入400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 氘化BPA (dBPA), 持续一周。血液样本在给药前收集, 在第1天与第7天均采集数次。第二个实验为雌性CD-1小鼠摄入400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^3H -BPA, 在服用24小时后测量血清中的未结合混合物浓度。第二组小鼠摄入单剂量改变量的 ^3H -BPA, 24小时后测量未结合血清浓度。第三组小鼠摄入100000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 单剂量BPA, 24小时后数次测量血清中未结合BPA。

24小时后猴子体内未结合dBPA浓度的平均值为0.5 ng/mL, 治疗后1小时的峰值为3.94 ng/mL。与人体生物监测研究报告的中间值0.3~4.0 ng/mL相比, 这个数值具有可比性。达到猴子体内这一血清浓度所需的BPA浓度远高于2007年美国食品和药品管理局对人体接触量的估计值0.16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$, 也高于美国环保署每天50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的摄入量。在小鼠实验中, BPA剂量和血清中非结合BPA呈现一种线性关系, 新陈代谢的动力学研究结果也与在猴子和人体研究中观察到的很相似。

如果人体试验中报告的血浆BPA浓度准确的话, 这些结果暗示了目前人体暴露量偏低, 且除了口腔途径外还有其他重要途径。此外, 研究结果也为通过小鼠研究可能估计出人体血清中的未结合BPA提供了有力支持。

Julia R. Barrett, 理科硕士, 生命科学编辑(ELS), 居住在威斯康星州麦迪逊市的科学作家和编辑, 自1996年起为EHP撰稿。她是国家科学作家协会(National Association of Science Writers)会员和生命科学编辑委员会(Board of Editors in the Life Sciences)的成员。

译自 EHP 119(4):A177 (2011)

翻译: 张伊人

原文链接

<http://ehponline.org/article/info/doi/10.1289/ehp.119-a177a>